

論文種別：原著

論文タイトル：

血栓回収術後の再開通時に早期から見られる過灌流と出血性変化

全員の著者名：吉原智之^{1,2}、金澤隆三郎¹、大淵英徳^{1,3}、内田貴範¹、東田哲博¹、新井直幸³、越阪部 学¹、高橋祐一^{1,3}

著者全員の所属施設・部署：

¹ 流山中央病院 脳神経外科

² 大阪脳神経外科病院

³ 東京女子医科大学東医療センター 脳神経外科

連絡著者の氏名・連絡先：

吉原智之

大阪脳神経外科病院

大阪府豊中市庄内宝町2丁目6番23号

電話番号：06-6333-0080

E-mail: t-yoshihara@umin.ac.jp

キーワード：

血栓回収術、急性主幹動脈閉塞、再開通、過灌流、SPECT

宣言「本論文を、日本脳神経血管内治療学会 機関誌 JNET Journal

of Neuroendovascular Therapy に投稿するにあたり、筆頭著者、共著者によって国内外の他雑誌に掲載ないし投稿されていないことを誓約致します。」

和文要旨

目的：主幹動脈急性閉塞に対する血行再建術後の脳血流を評価し出血性変化との関連について検討すること。

方法：前方循環の急性閉塞に対し血栓除去術により再開通が得られた症例を対象とした。再開通後6時間以内に single photon emission CTにより脳血流を評価した。出血性変化の有無で2群に分け、背景因子、中大脳動脈領域の脳血流比(患側/健側比:以下、MCA asymmetry index)、機能予後について比較検討した。

結果：対象は23例。出血群(11例)では、非出血群(12例)と比較して、MCA asymmetry index は有意に高い値を示し(中央値 1.54 [1.30-1.83] vs 1.12 [1.07-1.24], $P=0.02$)、3か月後の modified Rankin Scale:0-2 の比率は低い傾向を示した(1例[11%] vs 6例[50%], $P=0.06$)。

結論：再開通後に MCA asymmetry index が高い値を示す症例では、再開通直後より出血性変化が生じうることを念頭に周術期管理を行うのが望ましいと考えられる。

緒言

ステント・レトリバーや吸引デバイスによる血栓除去術は、主幹動脈急性閉塞に対する再開通率の向上をもたらし、機能予後の改善に貢献するようになりつつある¹⁻³⁾。主幹動脈閉塞再開通後の脳血流について、MRI 灌流画像⁴⁾や arterial spin labeling (以下、ASL) 法^{4,5)}による報告が散見されるが、血管内治療による再開通直後に脳血流を評価した報告は限定的である^{4,6)}。今回、われわれは、主幹動脈急性閉塞に対して血管内治療を施行した症例で、再開通が得られた後 6 時間以内に single photon emission CT (以下、SPECT) による脳血流評価を行い、再開通後の出血性変化との関連について後方視的に検討したので報告する。

対象と方法

2016 年 1 月以降 2018 年 5 月までの 29 か月間において、前方循環の急性閉塞で最終未発症時刻もしくは症状出現から 12 時間以内に搬送された患者に血管内治療による血行再建術を行った。thrombolysis in cerebral infarction (以下、TICI) Grade 2B もしくは 3 が得られ、再開通後 6 時間以内に SPECT による安静時脳血流を評価し得たものを対象とした(術前に CT 上、一血管支配領域にわたる広範な脳梗塞を認めたものは除外)。この研究は当院での倫理委員会での承認を得て行った。

来院時、突然に発症した神経脱落症候を、National Institutes of Health Stroke Scale により評価した。頭部 CT により頭蓋内出血を除外した後、脳 MRI の diffusion weighted imaging (以下、DWI)

により Alberta stroke program early CT score (以下、ASPECTS)-DWI (11点法)を評価し、MRAにより内頸動脈もしくは中大脳動脈の閉塞を確認した。日本脳卒中学会の適正使用指針⁷⁾に従い、適応例には alteplase 0.6mg/kg を経静脈的に投与した。患者の体動を抑制し血圧を一定に保つため、全身麻酔下で血行再建術を行った。術中の目標収縮期血圧は 140mmHg とした。中大脳動脈閉塞では、再開通前の血管撮影で同側の前大脳動脈もしくは(後交通動脈を介した)後大脳動脈からの側副血行を評価した⁸⁾。血行再建に用いるデバイスは stent retriever、clot aspiration catheter など術者の任意とした。血行再建術後、SPECT 撮影前に、頭蓋内出血の評価のため頭部 CT を撮影した。TICI Grade 2B もしくは 3 が得られた症例に対し、再開通後 6 時間以内に ¹²³I-N-isopropyl-4-iodoamphetamine SPECT による脳血流評価を行った。術後少なくとも 10 時間は鎮静を継続し、stroke care unit において目標収縮期血圧を 140mmHg とし て 厳 重 な 血 圧 管 理 を 行 っ た。

SPECT 撮像装置は Symbia T(シーメンス・ジャパン 東京)を用いた。¹²³I-IMP 222MBq を静注後 15 分で撮像を開始し 30 分間かけて撮像した。脳血流測定は、NEUROSTAT 機能⁹⁾を用いた NEURO FLEXER(日本メジフィジックス 東京)により、被験者固有の形態情報を残した SPECT 画像上に血管支配領域(前大脳動脈領域:ACA、中大脳動脈領域:MCA、後大脳動脈領域:PCA)ごとの自動関心領域設定を行った上で局所脳血流を測定した。得られた局所脳血流値より、患側値/健側値の比を血流比(asymmetry index)と定義して算出した。血行再建術の翌日もしくは神経学的増悪が認められた時に、頭部 CT もしくは

脳 MRI を撮影し、European-Australasian Acute Stroke Study II¹⁰⁾ に基づき出血性変化を、Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study¹¹⁾ (以下、SITS-MOST) に基づいて症候性出血を評価した。3 か月後の機能予後は、患者に直接面接し modified Rankin Scale (以下、mRS) : 0-2 を自立として評価した。

再開通後の出血性変化の有無で 2 群に分け、患者の背景因子、MCA asymmetry index、mRS の各項目について比較検討した。出血性変化の有無から MCA asymmetry index のカット・オフ値を算出した。再開通前の ASPECTS-DWI と再開通後の MCA asymmetry index との相関について検討した。

サブ解析として、中大脳動脈閉塞例において、再開通前の側副血行と MCA asymmetry index との相関について検討した。側副血行の評価は Higashida ら⁸⁾ の collateral flow grading を用いた。Grade 0 は側副血行を認めない、Grade 4 は全虚血領域に逆行性側副血行を認めると定義され、これに従って評価を行った。

統計解析は BellCurve for Excel (version 2.15、社会情報サービス 東京) を用いた。数値は小数点以下 2 桁、中央値 (四分位間) で示し、いずれの検定も $P < 0.05$ を有意とした。2 群間の比較検討は、Mann-Whitney U 検定および Fisher の直接確率検定を用いて行った。カット・オフ値は、receiver operating characteristic curve (以下、ROC 曲線) を用い、左上隅からの距離が最短となる点とした。MCA asymmetry index がカット・オフ値以上を示す際、出血性変化をもたらすオッズ比を 2 x 2 表より求め、Fisher の直接確率検定 (両側検定) を行った。相関については、Spearman の順位相関

係数を求め、有意性を検討した。

結果

研究期間に来院した脳卒中患者は 645 例。発症 12 時間以内の来院で MRI により主幹動脈閉塞を認め、血行再建術を行った症例は 98 例であった。うち前方循環閉塞は 82 例（内頸動脈：26 例・中大脳動脈：56 例）で、TICI 2B 以上の再開通が得られた 59 例のうち、28 例に SPECT を撮影した。術後 6 時間以内に SPECT を実施できなかった 5 例を除き、残りの 23 例を解析の対象とした（Table 1）。内頸動脈閉塞が 11 例・中大脳動脈閉塞が 12 例であった。alteplase は 4 例に投与した。最終未発症時刻もしくは症状出現から再開通までの時間は 317 分（280-543）、再開通後から SPECT 撮影までは 178 分（130-203）であった。なお、再開通後、SPECT 前に撮影した CT で出血性変化を示したものはなかった。再開通翌日以降に撮影した CT で出血性変化を示したものは 11 例であるが、SITS-MOST に該当する症候性出血は認めなかった。出血性変化を認めた群では、非出血群と比較して、MCA asymmetry index は有意に高い値を示した（1.54 [1.30-1.83] vs 1.12 [1.07-1.24], $P=0.02$ ）。出血群における 3 か月後の mRS:0-2 の比率は、有意には至らないものの低い傾向を示した（1 例 [9%] vs 6 例 [50%], ~~$P=0.04$ [片側検定]~~, ~~$P=0.06$ [両側検定]~~）。ROC 曲線 (Figure 1A) より求めた MCA asymmetry index のカット・オフ値は 1.24 であった（area under the curve: 0.78, 感度:0.81/特異度:0.75）。MCA asymmetry index が 1.24 以上の際、出血性変化をもたらすオッズ比は 13.5（95%信頼区間：1.8-101.1, $P=0.012$ ）

であった。

再開通前 ASPECTS-DWI が低いと MCA asymmetry index は高い値を示し、両者は有意に負の相関を示した (Spearman の順位相関係数: $r_s = -0.68$, $P < 0.001$, Figure 1B)。また、中大脳動脈閉塞 12 例に限った解析ではあるが、再開通前の側副血行の Grade が低いと MCA asymmetry index は高い値を示し、両者は有意に負の相関を示した ($r_s = -0.71$, $P = 0.008$, Figure 2)。

Figure 3 に代表例を示す。

考察

前方循環の主幹動脈急性閉塞に対する血栓回収術で再開通が得られた後、脳血流を評価した study は筆者らが調べた限り限られている。Kneihsl ら⁶⁾は TICI 2B 以上の再開通が得られた後、平均 6 時間余りで経頭蓋ドップラーによる中大脳動脈の平均脳血流を測定している。Nael ら⁴⁾は、再開通後 7 時間以内に arterial spin labeling 法で脳血流を評価しているが、従来の造影剤を用いた方法と比較して過灌流を過小評価することがある点を強調している。本研究は、再開通後 6 時間以内での SPECT による脳血流評価であり、他の報告と比較して早いのが特徴であり、MCA asymmetry index が高いと出血性変化を起こしやすいと結論づけられる。頸動脈ステント留置術後の過灌流については、留意すべき重要な報告がある。Ogasawara ら¹²⁾は、頸動脈ステント留置術後 12 時間以内に、過灌流の peak があるとしている。Kaku ら¹³⁾は、頸動脈ステント留置術直後に SPECT による脳血流を評価しており、過灌流を示した症例での asymmetry

index は 1.11-1.20 であったと報告している。

Hashimoto ら¹⁴⁾ は内頸動脈・中大脳動脈急性閉塞の血行再建術後 12 時間で過灌流による症候性頭蓋内出血を呈した例を、Backhaus ら¹⁵⁾ は中大脳動脈急性閉塞で血栓除去術翌日に過灌流症候群を発症した例を、それぞれ報告している。本研究でも示したように、主幹動脈急性閉塞では再開通直後に出血性変化がなくても、再開通後 6 時間で既に過灌流を呈するものがある。再開通前 ASPECTS-DWI が低いこと、また、中大脳動脈閉塞に限った解析ではあるが、再開通前の側副血行が不良であることが、再開通後の MCA asymmetry index の上昇に影響を与えるかもしれない。再開通後に MCA asymmetry index が高い値を示す症例では、後日出血性変化を生じる危険性が高く機能予後にも影響を及ぼす可能性があるため、術中から適切な血圧¹⁶⁾及び鎮静管理¹⁷⁾を行い、とりわけ再開通が得られた場合は、術後も引き続いて血圧・鎮静に注意して管理することが重要と考えられる。本研究では出血性変化を呈したのは半数近くに及ぶが、症候性出血に至らなかったのは、周術期の血圧・鎮静管理が影響を及ぼした可能性がある。

本研究の限界は、症例の少ない後方視的研究であり、出血性変化の独立因子を同定し得ず、ASPECTS-DWI や側副血行などの交絡因子の可能性を明白に否定するには至らなかった。こうした問題を解決するには、前向きと比較対象研究で症例数を増やして検証する必要がある。側副血行の評価は、中大脳動脈閉塞では主に標的血管の撮影のみで可能であるが、内頸動脈閉塞では標的血管以外の撮影を必要とし、側副血行が複雑になりがちで本研究では十分な評価ができ

ていない。CT angiography を用いる¹⁸⁾など、内頸動脈閉塞と中大脳動脈閉塞の側副血行を同じ手段で評価することにより、過灌流と側副血行の関連について明らかになる可能性がある。

結語

前方循環の主幹動脈急性閉塞に対し、血管内治療による血行再建術を行い再開通後6時間以内に脳血流を測定した。後方視的に検討したところ、出血性変化を認めた群では、非出血群と比較して、MCA asymmetry index は有意に高い値を示し、3か月後の自立機能予後は不良となる傾向を示した。再開通後に MCA asymmetry index が高い値を示す症例では、出血性変化を呈する危険性が高いと考え、術中から術後に引き続いて慎重な血圧・鎮静管理を考慮することが望ましいと考えられる。

利益相反開示

筆頭著者および共著者全員が利益相反はない。

文献

- 1) Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 11-20.
- 2) Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015; 372: 1009-1018.

- 3) Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 1019-1030.
- 4) Nael K, Meshksar A, Liebeskind DS, et al. Periprocedural arterial spin labeling and dynamic susceptibility contrast perfusion in detection of cerebral blood flow in patients with acute ischemic syndrome. *Stroke* 2013; 44: 664-670.
- 5) Okazaki S, Yamagami H, Yoshimoto T, et al. Cerebral hyperperfusion on arterial spin labeling mri after reperfusion therapy is related to hemorrhagic transformation. *J Cereb Blood Flow Metab* 2017; 37: 3087-3090.
- 6) Kneihsl M, Niederkorn K, Deutschmann H, et al. Increased middle cerebral artery mean blood flow velocity index after stroke thrombectomy indicates increased risk for intracranial hemorrhage. *J Neurointerv Surg* 2017; 0: 1-6.
- 7) Minematsu K, Toyoda K, Hirano T, et al. Guidelines for the intravenous application of recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase), the second edition, october 2012: A guideline from the japan stroke society. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013; 22: 571-600.
- 8) Higashida RT, Furlan AJ, Roberts H, et al. Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke* 2003; 34: e109-137.

- 9) Ogura T, Hida K, Masuzuka T, et al. An automated roi setting method using neurostat on cerebral blood flow spect images. *Ann Nucl Med* 2009; 23: 33-41.
- 10) Larrue V, von Kummer RR, Muller A, et al. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: A secondary analysis of the european-australasian acute stroke study (ecass ii). *Stroke* 2001; 32: 438-441.
- 11) Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the safe implementation of thrombolysis in stroke-monitoring study (sits-most): An observational study. *Lancet*. 2007; 369: 275-282.
- 12) Ogasawara K, Sakai N, Kuroiwa T, et al. Intracranial hemorrhage associated with cerebral hyperperfusion syndrome following carotid endarterectomy and carotid artery stenting: Retrospective review of 4494 patients. *J Neurosurg*. 2007; 107: 1130-1136.
- 13) Kaku Y, Yoshimura S, Kokuzawa J. Factors predictive of cerebral hyperperfusion after carotid angioplasty and stent placement. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004; 25: 1403-1408.
- 14) Hashimoto T, Matsumoto S, Ando M, et al. Cerebral hyperperfusion syndrome after endovascular reperfusion therapy in a patient with acute internal carotid artery and

- middle cerebral artery occlusions. *World Neurosurg.* 2018; 110: 145-151.
- 15) Backhaus R, Boy S, Fuchs K, et al. Hyperperfusion syndrome after mca embolectomy - a rare complication? *Am J Case Rep.* 2013; 14: 513-517.
- 16) Abou-Chebl A, Reginelli J, Bajzer CT, et al. Intensive treatment of hypertension decreases the risk of hyperperfusion and intracerebral hemorrhage following carotid artery stenting. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007; 69: 690-696.
- 17) Kaisti KK, Langsjö JW, Aalto S, et al. Effects of sevoflurane, propofol, and adjunct nitrous oxide on regional cerebral blood flow, oxygen consumption, and blood volume in humans. *Anesthesiology.* 2003; 99: 603-613.
- 18) Lima FO, Furie KL, Silva GS, et al. The pattern of leptomeningeal collaterals on ct angiography is a strong predictor of long-term functional outcome in stroke patients with large vessel intracranial occlusion. *Stroke.* 2010; 41: 2316-2322.

図表の説明

Table 1.

asterisk で示したカテゴリー変数については Fisher 直接確率検定を、その他の変数については Mann-Whitney U 検定を用いた。

Figure 1.

(A)再開通後の中大脳動脈領域における脳血流比(患側/健側;以下、MCA asymmetry index)が術後の出血性変化を予測し得るかどうか、receiver operating characteristic curve(ROC 曲線)により評価した。矢印はカット・オフ値をもたらす点を示す。

FPF, false positive fraction; TPF, true positive fraction.

(B)再開通前 Alberta stroke program early CT score-diffusion weighted imaging (ASPECTS-DWI)と MCA asymmetry index との相関を示した散布図。 r_s は Spearman の順位相関係数を示す。

Figure 2.

中大脳動脈閉塞 12 例において、再開通前の側副血行を Grade:0 から Grade:4 で評価し⁸⁾、再開通後の中大脳動脈領域の(患側/健側)血流比(MCA asymmetry index)との相関を示した散布図。 r_s は Spearman の順位相関係数を示す。

Figure 3.

75 歳女性。心房細動あり、rivaroxaban 10 mg 内服。右片麻痺、失語で発症。来院時 MRI 拡散強調画像で、左前頭葉皮質、基底核領域に

高信号あり (A)。(B, C)左頸動脈撮影 (側面像)。内頸動脈閉塞を認め (B)、血栓回収術により完全再開通した (C)。再開通後の single photon emission CT で左前頭葉を中心とする過灌流を認めた (D)。術翌日の CT では著しい出血を認めないが (E)、Day 3 で出血性変化あり (F)。